Variationen der Glykämie während der Alternanz Hunger - Sättigung beim Menschen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Paul Diaconescu

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität des Saarlandes
665 Homburg/Saar (Direktor: Professor Dr. med. P. Falk)

Variationen

der Glykämie während der Alternanz Hunger-Sättigung beim Menschen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Paul Diaconescu

geb. am 23. 4. 1919 in Stefesti

Dekan: Prof. Dr. G. Dhom

Referent: Prof. Dr. Dr. J. Comsa

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 22. 1. 1971 abgelegt.

Variationen der Glykämie während der Alternanz Hunger - Sättigung beim Menschen

von

Paul DIACONESCU

Die Kenntnis der Mechanismen, die die Nahrungsaufnahme fördern oder hemmen (d.h. die Größenordnung einer Mahlzeit bestimmen) ist für das Verständnis der Pathogenese der Fettsucht von großer Bedeutung. Jeder Fettsüchtige magert ab, wenn seine Ration entsprechend reduziert wird. Das gilt auch für die genetisch bedingte Fettsucht wie das genetisch bedingte Syndrom Fettsucht - Hyperglykämie der Maus (MAYER,39) oder für Fettsucht in Folge von Traumen des Nervensystems wie spezifische Traumen im Hypothalamus (BROBECK, PEPPERMAN und LONG,8) oder die Goldthioglykose-Fettsucht der Maus (MAYER,39). Das impliziert, daß jegliche Form der Fettsucht unmittelbar durch unphysiologische Steigerung der Nahrungsaufnahme bedingt ist, besser gesagt, durch dauernden Überschuß an Nahrung gemessen am energetischen Bedarf. Die Fettsucht ist in den sogenannten "entwickelten" Ländern eine soziale Krankheit, auf deren Bedeutung die Fachpresse häufig genug hinweist. Das unterstreicht die Bedeutung des Problemkreises unserer Arbeit.

Die hypothalamischen Ernährungszentren

Daß die Alternanz Nahrungsaufnahme (Hunger) - Nahrungsverweigerung (Sättigung) nervös bedingt ist, vermuteten schon MAGENDIE 1826 (37) und MILNE-EDWARDS 1878 (45) im Gegensatz zu HALLER 1776, der den Hunger im Magen lokalisierte. MAGENDIES Intuition eines spezifischen Hungerzentrums im Zentralnervensystem wurde erst relativ spät ein Forschungsthema in der Physiologie, als SMITH (53) die drei Beobachtungen mitteilte

- Hypophysektomie ohne Schädigung der Hirnbasis hat keine Fettsucht zur Folge;
- Kauterisierung der Hirnbasis ohne Schädigung der Hypophyse hat Fettsucht zur Folge;
- diese Fettsucht bleibt aus, wenn nach der Operation die Futterration der Ratten auf die Menge begrenzt wird, die sie vorher annahmen.

Aus diesen Beobachtungen ergab sich schon eine annähernde Lokalisation des Hungerzentrums von MAGENDIE, in der Umgebung des Hypophysenstiels, im Hypothalamus. Die exakte Lokalisation gelang HETHERINGTON und RANSON (25), die bei Ratten Gefräßigkeit und Fettsucht nach stereotaktisch ersetzten Läsionen des medialen Hypothalamus beobachteten (exakt lokalisiert im Nucleus ventromedialis, Dorsal von der Eminentia mediana).

Streng genommen ist dieses Zentrum das Negativ des MAGENDIEschen Hungerzentrums. Seine Zerstörung hat Gefräßigkeit zur Folge, also müßte es auf die Nahrungsaufnahme hemmend einwirken. Das eigentliche Hungerzentrum wurde von ANAND und BROBECK (3) im lateralen Hypothalamus lokalisiert. Stereotaktisch gesetzte Läsionen in diesem Bereich hatten bei Ratten, Katzen und Affen vollständige Aphagie bis zum Hungertod zur Folge. Ferner beobachteten ANAND, DUA und SHOENBERG (4), daß Zerstörungen im medialen Hypothalamus und im lateralen Hypothalamus bei demselben Tier immer Aphagie zur Folge hat, daß also die Gefräßigkeit nach Zerstörungen im medialen Hypothalamus nur bei intaktem lateralen Hypothalamus auftritt.

Reizungsversuche dieser Zentren haben den Gegenbeweis zu diesen Beobachtungen ergeben. Nach BRÜGGER (9) hat Faradisation des Hypothalamus mit permanent implantierten Elektroden bei der Katze u.a. Freßsucht zur Folge (bei satten Tieren). Dasselbe beobachteten DELGADO und ANAND (15) bei Ratten, wenn die Elektroden im lateralen Hypothalamus implantiert waren. (Allerdings hatte Reizung des medialen Hypothalamus keine deutliche Aphagie zur Folge). Durch Instillation von hypertonischer NaCl - Lösung in dieselben Zentren konnte EPSTEIN (16) ebenfalls Hyperphagie bzw. Aphagie auslösen. Procaininfiltration

des medialen Hypothalamus hatte ebenfalls Aphagie zur Folge (EPSTEIN, 16). Schließlich beobachteten ANAND u. Mitarb. (siehe ANAND, 2) Aktionsströme im lateralen Hypothalamus bei hungrigen Affen und Katzen und im medialen Hypothalamus bei satten Tieren. Nach ANAND u. Mitarb. (siehe ANAND, 2) ist der Sauerstoffverbrauch im lateralen Hypothalamus bei hungrigen Affen größer als im medialen Hypothalamus. Bei satten Tieren umgekehrt. Nach FORSSBERG und LARSSON (17) ist die Aufnahme von ^{32}P gesteigert

- im lateralen Hypothalamus bei hungrigen Ratten
- im medialen Hypothalamus bei satten Tieren.

Eine weitere Differenzierung der Funktion dieser Zentren zeigte GROSSMAN (20). Nach Instillation von Acetylcholin in den lateralen Hypothalamus tranken die Ratten ohne zu fressen. Nach Instillation von Adrenalin fraßen sie und tranken erst später.

Somit kennen wir zwei hypothalamische Zentren, die die Nahrungsaufnahme beeinflussen

- das Hungerzentrum im lateralen Hypothalamus;[+)]
- das Sättigungszentrum im medialen Hypothalamus.

[+)] Die Worte "Hungerzentrum" und "Sättigungszentrum" sind wahrscheinlich bildlich zu verstehen. Hypothalamisch bedingt gefräßige Ratten, die vor der Operation zur Arbeit um das Futter dressiert waren (Niederdrücken eines Hebels, Öffnen einer Klappe usw.), vollbringen diese Leistungen nach der Operation meßbar abgeschwächt. Das läßt vermuten, daß der "hypothalamische Hunger" nicht bewußt ist (MILLER, BAILY und STEVENSON, 44).

Diese Theorie ist wahrscheinlich zu einfach. Die hypothalamischen Zentren sind nicht allein. Gefräßigkeit und Fettsucht konnten nach verschiedenen anderen Verstümmelungen im Zentralnervensystem beobachtet werden (siehe dazu ANAND, 2). Wahrscheinlich ist Vikarianz der hypothalamischen Zentren möglich. Die Aphagie nach Zerstörung des lateralen Hypothalamus ist vorübergehend, allerdings dauert sie lange genug (bis zum Hungertod). Werden hypothalamisch bedingt aphagische Ratten während 10 Tagen mit Magensonde gefüttert, so finden sie ihre normalen Ernährungsgewohnheiten wieder (TEITELBAUM und STELLAR, 58).

Jedenfalls ist unter physiologischen Bedingungen die Bedeutung der hypothalamischen Zentren für die Regulation der Nahrungsaufnahme wesentlich. Ist die Nahrungsaufnahme als ein Reflex aufzufassen?

Der efferente Teil dieses "Reflexes" ist streng genommen kein Reflex. Er ist ein gezielter, bewußter Automatismus (Essen und Trinken), also komplexer als ein Reflex.

Die Frage kann sich nur für den afferenten Teil dieses nervösen Vorganges stellen, also für die physiologischen Reize, die die Tätigkeit der hypothalamischen Zentren auslöst.

Daß unter physiologischen Bedingungen die Nahrungsaufnahme auf lange Frist geregelt wird, haben die Arbeiten von GASNIER und MAYER (18) demonstriert. Sie

zeigten, daß Kaninchen ihre Ration langfristig exakt dem energetischen Bedarf anpassen, so daß die Reserven des Organismus konstant bleiben. In demselben Kontext beobachtete ADOLPH (1), daß Ratten ihre Ration hauptsächlich nach dem energetischen Wert regeln. Das Gewicht der Ration konnte um 50% gesteigert werden, wenn sie energetisch wertloses festes Material enthielt (Zellulose) und auf das Doppelte, wenn sie mit Wasser verdünnt war. "Rats eat for calories" (COWGILL, 14). Diese Regulation ist langfristig und stellt sich erst nach Schwankungen ein. Ratten, die auf ein fettreiches (energetisch konzentriertes) Futter gesetzt werden, reduzieren das Gewicht ihrer Ration erst nach mehreren Tagen entsprechend (STROMINGER, BROBECK und CORT, 55). Am ersten Tag fressen sie das Dreifache ihres energetischen Bedarfs. Nach COMSA (13) ist unter Umständen dieses Anpassungsintervall sehr viel länger (ungefähr 100 Tage). In diesem Intervall verfetten die überfütterten Tiere meßbar.

Nach KENNEDY (34) ist der Fettgehalt der Ratte Ausgangspunkt der Regulation. KENNEDY untersuchte die Entwicklung der hypothalamisch bedingten Fettsucht (s.oben). Sie entwickelt sich in zwei Phasen:

- Anfangs fressen die Tiere ungefähr 150% ihrer normalen Ration. Sie verfetten schnell und massiv.

- In der zweiten Phase verringern sie ihre Ration auf ungefähr die normale Größenordnung, und ihr Fettgehalt bleibt (gesteigert) konstant.

Werden hypothalamisch fettsüchtige Ratten unterernährt, so magern sie ab und die intensive Gefräßigkeit zeigt sich wieder. Der Fettgehalt hat anscheinend die Fettsucht gehemmt. KENNEDY nimmt bei normalen Tieren einen ähnlichen Einfluß des Fettgehaltes des Organismus an, mit einzigem Unterschied der Größenordnung.

Dieser regulierende Einfluß des Fettgehaltes ist anscheinend komplex. HERVEY (24) hat eine hypothalamisch bedingt gefräßige Ratte mit einem normalen Tier in Parabiose vereinigt. Während der gefräßige Parabiont massiv verfettete, magerte der normale Parabiont bis zur Kachexie ab und sein Magen war konstant leer. Wurde bei diesem Tier der mediale Hypothalamus geschädigt, so wurden beide gefräßig und verfetteten parallel. Man ist versucht anzunehmen, daß der regulierende Einfluß des Fettgehaltes nicht über den hämochemischen Weg vermittelt wird. Mit anderen Worten, er ist unverständlich.

Alle diese Regulationsmechanismen sind langfristig. Sie wirken sich erst in Tagen, Wochen oder Monaten aus. Somit wäre dieser Mechanismus für die Regulation der Größenordnung einer Mahlzeit ungenügend.

Die Rolle des Verdauungstraktes in der Regulierung der Nahrungsaufnahme

Für den profanen Beobachter regelt sich die Größenordnung einer Mahlzeit nach der Sequenz "Hunger - Essen - Sättigung". Sehr annähernd lokalisiert man das Hungergefühl in der Magengegend (hier müssen wir BROBECKS Vorbehalt zitieren (7) "there is no satisfactory theory of sensation"). Der Magen könnte also die sensitive Oberfläche darstellen, von der die Impulse zu den hypothalamischen Zentren ausgehen.

Die Funktion des Magens im Hunger und in der Sättigung haben meines Wissens CANNON und WASHBURN (11) zuerst untersucht. Der nüchterne Magen kontrahiert sich rhythmisch. Die Frequenz dieses Kontrahierens steigert sich in Funktion der Dauer der Hungerperiode bis zum inkompletten Tetanos. Das wird als der "Hunger pang" der englischen Autoren empfunden. Füllung des Magens hat anfangs Relaxation zur Folge, der das Gefühl der Sättigung entspricht. Die Füllung des Magens (im mechanischen Sinn) scheint den Reflex der Sättigung auszulösen: Nach SHARMA, ANAND, DUA und SINGH (51) treten bei Affen im hypothalamischen Sättigungszentrum Aktionspotentiale auf, wenn der Magen mit einem aufgeblasenen Ballon gefüllt ist.

Die proximalen Abschnitte des Verdauungstraktes sind an diesem Vorgang beteiligt. JANOWITZ und HOLLANDER (32) haben bei Hunden Magenfisteln angelegt und sie durch diese Fisteln gefüttert. Die Tiere fraßen (wenig, aber doch) zusätzlich etwas, selbst wenn sie 175% ihrer normalen Ration direkt in den Magen bekamen. JANOWITZ und GROSSMAN (31) haben bei Hunden zugleich Oesophagusfisteln und Magenfisteln angelegt. Die Tiere fraßen (fiktiv) häufig und viel, auch wenn sie direkt in den Magen gefüttert waren. Sie hörten sofort zu fressen auf, wenn ihnen zugleich das Futter in den Rachen eingeführt wurde. Die Alternanz Hunger-Sättigung ist also Äußerung gleichzeitiger oro-pharyngealer und gastrischer Einflüsse. Nach COMSA (13) fressen Ratten sichtlich mehr (und verfetten), wenn sie ihr Futter nicht nagen müssen (Brei).

Diese Einflüsse sind nicht ausschließlich nervös. Nach SHERRINGTON (52) ändert totale Denervation des Magens die Ernährungsgewohnheiten des Hundes nicht, ebensowenig supradiaphragmatische Vagotomie zugleich mit Durchtrennung beider Nervensplanchnici und beiseitiger Sympathektomie (GROSSMAN, CUMMINGS und IVY, 21). Beim Menschen wird das Hungergefühl weder von der Vagotomie noch von der Splanchicotomie (GROSSMAN und STEIN, 22) noch von

der totalen Gastrektomie (INGELFINGER, 28) gestört. Schließlich sind (Hunger?-) Kontraktionen bei hypothalamisch bedingt aphagen Ratten beobachtet worden (MAYER und SADSANEN, 42). Alles in allem ist die Sequenz

Leerer Magen - Hypothalamus - (Kontraktionen / (Hungergefühl

zu einfach.

Humorale Einflüsse auf die Nahrungsaufnahme

Die Körpertemperatur wurde von BROBECK (7), STROMINGER, BROBECK und CORT (55) als Ausgangspunkt der Regulation aufgefaßt. Die spezifisch-dynamische Wirkung der (Protid-) Nahrung steigert die Körpertemperatur. Das ist das Signal zur Beendigung der Mahlzeit. Bei hoher Außentemperatur fressen Ratten zu wenig und magern ab. Sie "bevorzugen" als Energiequelle ihre Reserven, deren spezifisch-dynamische Aktion = 0 ist. Diese Hypothese wurde sofort widerlegt, da Ratten auch bei besonders niedriger Außentemperatur zu wenig fressen.

Die Aminosäurenkonzentration des Blutes. Nach MELINIKOFF, FRANKLAND, BOYLE und GREIPEL (43), HASHIM und VAN ITALIE (23) beheben Infusionen von Proteinhydrolysaten das Hungergefühl bei Menschen.

Die Glykämie. Nach CARLSSON (12) behebt beim Menschen eine Glukoseinfusion das Hungergefühl. Nach BULATAO und CARLSSON (10) hat beim Hund eine Insulininjektion Hungerkontraktionen des Magens zur Folge. Nach STUNKARD, VAN ITALIE und REISS (56), SADSANEH und MAYER (57) et alii bewirkt eine Glukagoninjektion Relaxation des Magens. Bei HOUSSAY-Ratten (Hypophysektomie + Alloxandiabetes) haben täglich dreimal wiederholte Glukoseinjektionen (also konstante leichte Hyperglykämie) Aphagie bis zum Hungertod zur Folge (MAYER und BATES, 40). Glukoseinfusionen lösen im hypothalamischen Sättigungszentrum Aktionsströme aus, ebenso Insulininjektionen im Hungerzentrum (ANAND, DUA und SINGH, 5). Glukoseinfusionen haben Relaxation des Magens zur Folge (CARLSSON, 12 et alii). Insulininjektionen lösen Hungerkontraktionen des Magens aus (QUIGLEY, JOHNSON und SOLOMON (49) et alii).

Diese Beobachtungen wurden nicht allgemein bestätigt. Intravenöse Glukoseinfusion behebt die Hungerkontraktionen des Magens beim Hund nicht (QUIGLEY und HALLARAN, 48). Sie beheben beim Menschen das Hungergefühl nicht (BERNSTEIN und GROSSMAN,6). Nach intraperitonealen Glukoseinjektionen fraßen Ratten etwas weniger, aber nach NaCl-Injektionen auch (JANOWITZ und GROSSMAN,29,30).

Glukoseinfusionen hemmten beim Hund zwar die Hungerkontraktionen des Magens, aber nur sehr vorübergehend. Sie setzten nach Absetzen der Infusion wieder ein, als die Glykämie von 300 mg % auf 200 mg % absank (also immer noch erheblich über der normalen Größenordnung, MULINOS, 46). Die Glykämie blieb beim Menschen während 5 - 6 Stunden konstant, von der letzten Mahlzeit bis zum Auftreten intensiver Hungerkontraktionen (SCOTT, SCOTT und LUCKHARDT, 50). Die Glykämie sinkt während einer Proteinhydrolysalinfusion, die das Hungergefühl behebt und steigt wieder an, wenn nach Absetzen der Infusion die Versuchsperson wieder hungrig ist (MELINIKOFF u. Mitarb., 43; HASHIM und VAN ITALIE, 23).

Nach MAYER und seiner Schule (MAYER 1953, 38; VAN ITALIE, BEAUDOIN und MAYER, 59) ist für die Regulation des Hungers nicht die Gesamtglykämie wesentlich, sondern die Differenz zwischen der arteriellen und der venösen Glykämie, also die meßbare Folge des Glukoseverbrauchs in den Zellen. Ein Gradient in der Größenordnung von 10 - 15 mg % entspricht der Sättigung. Hunger wird empfunden, wenn der Gradient gegen Null tendiert, selbst wenn die Glykämie gesteigert ist, z.B. bei Diabetikern. U.a. trifft das zu unter dem Einfluß einer Perfusion von Proteinhydrolysat, da die Glykämie in diesem Fall

im venösen Blut stärker absinkt als im arteriellen Blut und der Gradient ansteigt (HASHIM und VAN ITALIE, 23).

Aus diesen Beobachtungen folgert MAYER (39):

- Der arteriovenöse Glukosegradient ist das Maß des Glukoseverbrauchs in den Zellen.
- Er mißt zugleich die den Zellen zugängliche Glukose.
- Ein arteriovenöser Gradient, der gegen Null tendiert, hat Aushungerung des Nervensystems zur Folge (da das nervöse Gewebe keine Reserven hat und nur Glukose umsetzen kann).
- Dies ist der spezifische Stimulus für das hypothalamische Hungerzentrum, wogegen das Sättigungszentrum von einem Glukosegradienten stimuliert wird, der der Sättigung entspricht. Nach ANAND u. Mitarb. (siehe ANAND, 2) lösten tatsächlich beim Affen Aktionsströme aus
  - im lateralen Hypothalamus ein niedriger Glukosegradient,
  - im medialen Hypothalamus ein steigender Glukosegradient.

Die Adrenalinwirkung (Hyperglykämie, arteriovenöser Gradient = 0, Hungergefühl schwindet) wird erklärt durch den Unterschied zwischen der Adrenalinwirkung an der Peripherie (Gradient sinkt) und in den Viscera (Gradient

unverändert). Die Insulinwirkung (Hypoglykämie, Gradient gesteigert, intensiver Hunger) deuten HIMWICH u. Mitarb. (26) mit Berufung auf die Insulinunempfindlichkeit des Nervengewebes (das in Folge des gesteigerten Glukoseverbrauchs im Rest des Organismus im Hungerzustand ist, da eben Insulin auf die Nervenzellen nicht einwirkt). MAYERS Theorie wurde nicht allgemein akzeptiert. Die Parallele zwischen dem arteriovenösen Glukosegradienten wurde nicht allgemein bestätigt (BROBECK, 7; GROSSMAN 19; et alii). Schließlich lieferte EPSTEIN ein sehr gültiges Argument dagegen: hungrige Ratten fressen unverändert weiter, wenn sie durch eine elegante Apparatur eine Glukoseinjektion in den lateralen Hypothalamus bekamen. MAYER (39) sagt selbst, seine glukostatische Theorie des Hungers ist "at best sketchy".
Unsere Arbeit soll einige Punkte der glykostatischen Theorie des Hungers klären.

Programm und Methodik

Die Beobachtung
- Sättigung = arteriovenöser Glukosegradient = 10 -15 mg%
- Hunger = arteriovenöser Glukosegradient = 0

ist in zu langen Zeitintervallen nachgeprüft worden.

Bestimmt wurde der Gradient vor dem Essen und in abgestuften Intervallen von jeweils einer Stunde nachher, bis auf 4 - 5 Stunden. Man fand die Theorie bestätigt, da eine Stunde nach dem Essen (sogar erst zwei Stunden nachher, QUAADE, 47) der Glukosegradient gesteigert war. Der Zeitpunkt der Sättigung, der Zeitpunkt, an dem eine Versuchsperson zu essen aufhört, wurde unseres Wissens nie mit dem entsprechenden Glukosegradienten in Parallele gesetzt. Da ist einleuchtend eine Lücke.
Andererseits wurde die Glukose immer mit relativ unspezifischen Methoden bestimmt, was bei der Bestimmung des arteriovenösen Gradienten, d.h. von geringen Mengen Glukose, relativ stärker ins Gewicht fallen dürfte als bei der Bestimmung der Gesamtglukose.
Unsere Versuchsanordnung leitet sich aus diesen Überlegungen ab.
Fünf gesunde Männer (Selbstversuch und vier stoffwechselgesunde Konvaleszenten einer chirurgischen Klinik) kamen morgens nüchtern ins Laboratorium. Sie bekamen ein reichliches Frühstück von Brot, Butter, Schinken, Käse und Kaffee. Das Frühstück war so bemessen, daß alle Versuchspersonen Reste übrigließen, also ihre Mahlzeit spontan beendeten. Der arteriovenöse Glukosegradient wurde gemessen durch simultane Glukosebestimmungen im Blut der Fingerkuppe (allgemein der arteriellen

Glykämie gleichgestellt) und in der Vena mediana cephalica. Die Glukose wurde mit dem streng spezifischen Glukose-Oxydase-Peroxydase-orthodianisidin-Reagens von HUGGET und NIXON (27) bestimmt. +)

Der arteriovenöse Glukosegradient (MAYERS Delta-Glukose) wurde errechnet

$$\frac{100\ V}{A} = \text{Glukose}$$

wobei (v) die venöse Glykämie und (A) die Glykämie im Blut der Fingerkuppe ist.

Es wurde Blut entnommen

- unmittelbar vor dem Essen (I 0)
- 10, 20, 40, 60, 90 und 120 Minuten später.

(Die Versuchspersonen beendeten die Mahlzeit in mindestens 20 und höchstens 35 Minuten.)

Die erste Bestimmung definiert also den Hungerzustand.

Die zweite ist im Übergang vom Hunger zur Sättigung.

Die dritte entspricht der Sättigung.

Bei jeder Versuchsperson wurde diese Bestimmung viermal durchgeführt.

+) Test-Fibel, Boehringer Mannheim.

Ergebnisse

Die individuellen Daten sind auf Tabelle I bis V zusammengefaßt.

Die Daten wurden wie folgt statistisch ausgewertet:

- Für jede Versuchsperson wurden die Mittelwerte und die mittlere Abweichung der (mutmaßlich) arteriellen Glykämie und der venösen Glykämie für die entsprechenden Zeitpunkte der vier Bestimmungen errechnet (siehe Tabelle VI).
- Die so errechneten Mittelwerte wurden zu Gesamtmittelwerten errechnet (siehe Tabelle VII).

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich:

1) Der Unterschied zwischen arterieller und venöser Glukose steigt niemals über 10 mg Glukosegehalt.
2) Die Steigerung des arteriellen und venösen Glukosegehaltes verläuft parallel.
3) Die Steigerung des arteriellen und venösen Glukosegehaltes verläuft ganz harmonisch.

Tab. I

Individuelle Bestimmungen

Versuchsperson I - gesund, kein Patient

Versuch 1	Zeit/ Min.	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie	100 V / A	Bemerkungen
	0'	61 %	60 %	98,4	Beginn des
	10'	63 %	59 %	93,7	Frühstücks
	20'	67 %	64 %	95,5	und Ende des
	40'	114 %	111 %	97,4	Frühstücks
	60'	152 %	149 %	98,0	7.00 - 7.20
	90'	168 %	166 %	98,8	
	120'	69 %	67 %	97,1	
Versuch 2	0'	68 %	66 %	97,1	
	10'	74 %	71 %	95,9	
	20'	83 %	79 %	95,2	
	40'	121 %	117 %	96,7	
	60'	159 %	151 %	94,9	
	90'	164 %	163 %	99,4	
	120'	82 %	77 %	93,9	
Versuch 3	0'	61 %	60 %	98,4	
	10'	64 %	61 %	95,3	
	20'	71 %	68 %	95,8	
	40'	119 %	114 %	95,8	
	60'	148 %	132 %	89,2	
	90'	159 %	157 %	98,7	
	120'	68 %	72 %	105,9	
Versuch 4	0'	62 %	61 %	98,4	
	10'	69 %	62 %	89,9	
	20'	74 %	69 %	93,2	
	40'	117 %	113 %	96,6	
	60'	149 %	136 %	91,3	
	90'	158 %	154 %	97,5	
	120'	71 %	68 %	95,8	

Tab. II

Individuelle Bestimmungen

Versuchsperson II - H.-J. R., 30 J., Bursitis Patelaus li., 181 cm, 84 kg

	Zeit/ Min.	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie	100 V / A	Bemerkungen
Versuch 1	0'	68 %	66 %	97,1	Beginn des
	10'	78 %	76 %	96,2	Frühstücks
	20'	82 %	81 %	98,8	u. Ende des
	40'	149 %	139 %	93,3	Frühstücks
	60'	168 %	161 %	95,8	7.00 - 7.18
	90'	174 %	171 %	98,3	
	120'	81 %	83 %	102,5	
Versuch 2	0'	74 %	72 %	97,3	7.00 - 7.25
	10'	81 %	79 %	97,5	
	20'	84 %	83 %	98,8	
	40'	151 %	141 %	93,4	
	60'	172 %	163 %	94,8	
	90'	176 %	170 %	96,6	
	120'	83 %	84 %	101,2	
Versuch 3	0'	68 %	66 %	97,1	7.00 - 7.20
	10'	77 %	69 %	89,6	
	20'	83 %	78 %	93,9	
	40'	146 %	136 %	93,2	
	60'	169 %	159 %	94,1	
	90'	176 %	174 %	98,9	
	120'	79 %	79 %	100,0	
Versuch 4	0'	72 %	70 %	97,2	7.00 - 7.28
	10'	78 %	74 %	94,9	
	20'	83 %	81 %	97,6	
	40'	149 %	142 %	95,3	
	60'	167 %	163 %	97,6	
	90'	174 %	169 %	97,1	
	120'	82 %	78 %	95,1	

Tab. III

Individuelle Bestimmungen

Versuchsperson 3 - J.H., 16 J., Tibia-Fibula Frakt. re., 168 cm, 59 kg

	Zeit/ Min.	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie	100 V / A	Bemerkungen
Versuch 1	0'	70 %	69 %	98,6	Beginn des
	10'	76 %	72 %	94,7	Frühstücks
	20'	84 %	81 %	96,4	u. Ende des
	40'	142 %	138 %	96,2	Frühstücks
	60'	173 %	164 %	94,8	7.00 - 7.20
	90'	174 %	170 %	97,7	
	120'	81 %	79 %	97,5	
Versuch 2	0'	69 %	68 %	98,6	7.00 - 7.24
	10'	78 %	74 %	94,9	
	20'	85 %	83 %	97,6	
	40'	141 %	137 %	97,2	
	60'	176 %	161 %	91,5	
	90'	178 %	176 %	98,9	
	120'	83 %	81 %	97,6	
Versuch 3	0'	68 %	66 %	97,1	7.00 - 7.18
	10'	79 %	76 %	96,2	
	20'	87 %	84 %	96,5	
	40'	151 %	140 %	92,7	
	60'	179 %	172 %	96,1	
	90'	183 %	178 %	97,3	
	120'	83 %	82 %	98,8	
Versuch 4	0'	69 %	67 %	97,1	7.00 - 7.22
	10'	71 %	68 %	95,8	
	20'	83 %	79 %	95,8	
	40'	142 %	138 %	97,2	
	60'	174 %	169 %	97,2	
	90'	177 %	173 %	97,7	
	120'	82 %	78 %	95,1	

Tab. IV

Individuelle Bestimmungen

Versuchsperson IV - J.F., 68 J., Hämorrhoid.op., 176 cm, 98 kg

	Zeit/ Min.	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie	100 V / A	Bemerkungen
Versuch 1	0'	76 %	74 %	97,4	Beginn des
	10'	84 %	79 %	94,0	Frühstücks
	20'	91 %	84 %	92,3	u. Ende des
	40'	159 %	153 %	96,2	Frühstücks
	60'	173 %	169 %	97,7	7.00 - 7.23
	90'	179 %	177 %	98,9	
	120'	88 %	84 %	95,5	
Versuch 2	0'	73 %	71 %	97,3	7.00 - 7.26
	10'	82 %	69 %	84,1	
	20'	90 %	80 %	88,9	
	40'	154 %	148 %	96,1	
	60'	169 %	161 %	95,3	
	90'	178 %	176 %	98,9	
	120'	86 %	81 %	94,2	
Versuch 3	0'	71 %	69 %	97,2	7.00 - 7.18
	10'	78 %	73 %	93,6	
	20'	89 %	87 %	97,7	
	40'	152 %	146 %	96,1	
	60'	169 %	162 %	95,9	
	90'	175 %	172 %	98,3	
	120'	84 %	81 %	96,3	
Versuch 4	0'	72 %	70 %	97,2	7.00 - 7.27
	10'	81 %	76 %	93,8	
	20'	88 %	76 %	86,4	
	40'	149 %	142 %	95,3	
	60'	166 %	159 %	95,8	
	90'	174 %	172 %	98,9	
	120'	82 %	79 %	96,3	

Tab. V

Individuelle Bestimmungen

Versuchsperson V - H. Sch., 26 J., Commotio, 172 cm, 76 kg

	Zeit/ Min.	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie	100 V / A	Bemerkungen
Versuch 1	0'	72 %	66 %	91,7	Beginn des
	10'	78 %	67 %	85,9	Frühstücks
	20'	84,5 %	73 %	86,4	u. Ende des
	40'	137,5 %	128 %	93,2	Frühstücks
	60'	177 %	171 %	96,0	7.00 - 7.28
	90'	181 %	179 %	98,9	
	120'	82 %	78 %	94,8	
Versuch 2	0'	69 %	67 %	97,1	7.00 - 7.25
	10'	72 %	66 %	91,7	
	20'	79 %	73 %	92,4	
	40'	130 %	127 %	97,7	
	60'	167 %	159 %	95,2	
	90'	176 %	168 %	95,4	
	120'	84 %	81 %	96,4	
Versuch 3	0'	68 %	61 %	89,7	7.00 - 7.30
	10'	72 %	68 %	94,4	
	20'	78 %	74 %	94,9	
	40'	128 %	122 %	95,3	
	60'	164 %	157 %	95,7	
	90'	169 %	162 %	95,9	
	120'	81 %	82 %	101,2	
Versuch 4	0'	67 %	65 %	97,0	7.00 - 7.30
	10'	77 %	72 %	93,5	
	20'	85 %	81 %	95,3	
	40'	132 %	127 %	94,7	
	60'	171 %	164 %	95,9	
	90'	176 %	171 %	97,2	
	120'	86 %	83 %	96,5	

Tab. VI

Individuelle Mittelwerte der Glykämie

(± Mittlere Abweichung)

	Zeit	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie
Versuchsp. 1	0'	63 ± 3	62 ± 2,9
	10'	67,5 ± 5,1	63 ± 5,3
	20'	74 ± 6,8	70 ± 6,4
	40'	118 ± 3	114 ± 2,5
	60'	152 ± 5	142 ± 9,3
	90'	160 ± 8,2	160 ± 5,5
	120'	72,5 ± 6,5	71 ± 4,6
Versuchsp. 2 H.J. R.	0'	70,05 ± 3	68,5 ± 3
	10'	78,5 ± 3	74,5 ± 4,3
	20'	83 ± 0,8	81 ± 2,1
	40'	149 ± 2	139,5 ± 2,7
	60'	169 ± 2,2	162 ± 2
	90'	175 ± 1,1	171 ± 2,2
	120'	81 ± 1,7	81 ± 2,9
Versuchsp. 3 J.H.	0'	69 ± 0,8	67,5 ± 1,3
	10'	76 ± 3,6	72,5 ± 4,3
	20'	85 ± 1,7	82 ± 2,3
	40'	144 ± 4,7	138 ± 1,3
	60'	175 ± 2,7	166 ± 5
	90'	178 ± 3,8	174 ± 3,5
	120'	82 ± 1	80 ± 1,8
Versuchsp. 4 J.F.	0'	73 ± 2,2	71 ± 2,2
	10'	81 ± 2,5	74,2 ± 4,3
	20'	89,5 ± 1,3	85 ± 3,6
	40'	154 ± 4,3	147 ± 4,6
	60'	169 ± 2,9	163 ± 4,7
	90'	176 ± 2,3	174 ± 2,7
	120'	85 ± 2,6	81 ± 2
Versuchsp. 5 H.Sch.	0'	69 ± 2,2	65 ± 2,7
	10'	75 ± 3,2	68,2 ± 2,4
	20'	81,6 ± 3,7	75,2 ± 4,3
	40'	132 ± 4,1	126 ± 2,7
	60'	170 ± 5,3	163 ± 8,1
	90'	176 ± 5,0	170 ± 6,5
	120'	83 ± 2,3	81 ± 2,2

Tab. VII

Gesamtmittelwerte der Glykämie

(± Mittlere Abweichung)

der 5 Versuchspersonen

Zeit	Arterielle Glykämie	Venöse Glykämie
0'	68,8 ± 3,6	66,8 ± 3,5
10'	75,6 ± 5,2	70,5 ± 5,6
20'	83,2 ± 5,7	78,6 ± 6
40'	139,5 ± 15	133 ± 13
60'	167 ± 8,8	159 ± 11
90'	173 ± 8,5	170 ± 5,8
120'	80 ± 4,9	75 ± 5,9

Diskussion

I.

Zum Vorhaben: Wir haben in der Einleitung erwähnt, daß die Dokumentation zur glykostatischen Theorie des Hungers eine Lücke hat. In allen Versuchen wurde die Glukose einerseits bei hungrigen Personen, andererseits bei satten Personen bestimmt. Unseres Wissens wurde die Glykämie nie in abgestuften Intervallen während einer Mahlzeit bestimmt. Mit anderen Worten, die Korrelation zwischen Glykämie und Sättigung wurde nie direkt ermittelt. Dazu ist es nötig, die Glykämie am Zeitpunkt T zu kennen, an dem eine Versuchsperson eine Mahlzeit beendet. Diese Ermittlung ist der Zweck unserer Arbeit.

II.

Zur Methodik: Exakt unserem Zweck entsprechen würde eine Technik, die es erlauben würde, die Glykämie in vivo laufend zu ermitteln (analog zur Methodik der Messung der Sauerstoffkonzentration im Blut). Eine solche Technik der Glukosebestimmung gibt es nicht. Wir müssen die Bestimmungen in abgestuften Intervallen wiederholen. Wichtig ist:

a) eine Vorperiode abzugrenzen während der die Versuchsperson noch hungrig ist (was sie dadurch demonstriert, daß sie weiter ißt).
b) Eine Bestimmung so nahe wie möglich am Zeitpunkt zu machen, an dem die Versuchsperson zu essen aufhört.
c) Die Sättigung von der Versuchsperson spontan aufzeigen zu lassen (d.h., sie muß Reste der Mahlzeit übrig lassen).

Die Mahlzeit wurde als ein reichliches normales Frühstück zusammengestellt. Oft wurden die Folgen einer Glukoseinfusion (oder einer Glukosegabe per os) auf die Alternanz zwischen Hunger und Sättigung untersucht (10,12) wobei die Glykämie parallel bestimmt wurde. Das entspricht unseres Erachtens nicht ganz den physiologischen Bedingungen. Normale Mahlzeiten des Menschen enthalten nur selten Glukose. Glukose wird sehr schnell resorbiert (schon im Magen). Also steigt die Glykämie nach Glukoseeinnahme schnell an. In einer normalen Mahlzeit ist Glukose Produkt der Hydrolyse von Disacchariden (Maltose, Saccharose, Lactose) oder Polysacchariden, hauptsächlich Stärke. Also wird im Verlauf einer Mahlzeit Glukose nur viel später resorbiert,

da es einerseits Lactase und Saccharase nur im Darm gibt und andererseits nur die Darmamylase die Stärke bis zur Glukose abbaut. Es ist allerdings wichtig, zu wissen, daß nach Glukoseinfusion das Hungergefühl schwindet, aber das belehrt uns nur zum Teil, warum ein Mensch am Zeitpunkt T eine normale Mahlzeit beendet. Diese Überlegung begründet die Zusammensetzung der Mahlzeit in unseren Versuchen (Brot als einzige Glucidquelle, also Glukose nur als Abbauprodukt der Stärke).

Die Bestimmungsmethode der Glukose braucht kein Kommentar. Die Methode von HUGGETT und NIXON ist im heutigen Stand der Technik die einzige spezifische Methode zur Bestimmung der D -Glukose. Das schließt jede andere Methode aus. Aus deontologischen Gründen wurde u.a. ein Selbstversuch gemacht. Nur so sind Experimente am Menschen statthaft.

III.

Zu den Ergebnissen: In erster Linie müssen wir die Homogenität unserer Ergebnisse betonen. Die Bestimmungen wurden an jeder der fünf Versuchspersonen je viermal wiederholt. Die individuellen Werte dieser vier Bestimmungen sind untereinander gültig vergleichbar, wie es die geringe mittlere Abweichung der Mittelwerte zeigt (niemals mehr als 9,3%). Ebenso sind die Ergebnisse der Bestimmungen an den fünf Versuchspersonen untereinander vergleichbar. Auch die Gesamtmittelwerte der fünf Versuchspersonen haben nur eine geringe mittlere Abweichung (zwar etwas größer als die der individuellen Mittelwerte). Somit können wir die Variationen der Glykämie unserer Versuchspersonen während einer Mahlzeit als gesetzmäßig betrachten.

Diese stereotype Entwicklung kann so beschrieben werden:

- Die Glykämie nüchterner Männer ist niedrig (68 $\pm$ 3,6 mg%). Sie ist an der unteren Grenze der normalen Größenordnung (nach HUGGETT und NIXON bestimmt). Ältere Methoden enthielten einen (systematischen?) Plusfehler, weil sie notorisch nur annähernd spezifisch waren.
- Während der Mahlzeit steigt die Glykämie regelmäßig an. Das ist schon in den ersten zehn Minuten sichtbar (75,6 $\pm$ 5,2 mg%).
- Nach ungefähr zwanzig Minuten wird die Mahlzeit beendet (mindestens 18 Minuten, höchstens 28 Minuten).

An diesem Zeitpunkt fanden wir 83,2 ± 5,7 mg% Glukose im Blut unserer Versuchspersonen.

- Nach Sättigung steigt die Glykämie weiter an. Sie erreicht ein Maximum in ungefähr 90 Minuten (173 ± 8,5 mg%) und sinkt zwischen 90 und 120 Minuten auf 80 ± 4,9 mg%, also um 12 mg% höher, als am Zeitpunkt 0 des Versuches (als die Versuchspersonen hungrig waren). An diesem letzten Zeitpunkt unserer Bestimmungen war übrigens keine unserer Versuchspersonen wieder hungrig. Wir fanden mit vier Ausnahmen
  - Versuchsperson I, dritter Versuch, 120 Minuten
  - Versuchsperson II, Versuche Nr. 1,2 und 3, 120 Minuten

  einen konstanten arteriovenösen Glukosegradienten. Er war aber in allen unseren Versuchen ausgesprochen gering.
- Bei hungrigen Personen 2 ± 1 mg%
- Nach 10 Minuten 5,2 ± 1,5 mg%
- Am Zeitpunkt (nahe) der Sättigung 3,98 ± 1,3 mg%.

Auch später stieg er nicht an. Somit ergeben unsere Bestimmungen:

- einerseits eine gesetzmäßige Korrelation zwischen der Glykämie und der Alternanz zwischen Hunger und Sättigung,
- andererseits keine Bestätigung der glykostatischen Theorie des Hungers. (siehe Einleitung).

Somit folgern wir im Gegensatz zu MAYER:

Die Alternanz zwischen Hunger und Sättigung ist in Korrelation mit der Glykämie. Aber in Korrelation mit der absoluten Glykämie und nicht mit dem arteriovenösen Glukosegradienten.

In den insgesamt 20 Versuchen ist nur ein Ergebnis fast mit der glykostatischen Theorie im Einklang (Versuchsperson V, erster Versuch). In diesem Versuch finden wir 8 Minuten vor der Beendigung der Mahlzeit

arterielle Glykämie 84 mg%
venöse Glykämie 73 mg%

also einen arteriovenösen Glykämiegradienten von 11 mg%, fast in der Größenordnung, die MAYER angibt (14 mg%). Wir müssen betonen, das ist der einzige Fall, u.a. sind die nächsten drei Versuche an derselben Versuchsperson mit unseren anderen Versuchen im Einklang (und mit MAYERS Theorie im Gegensatz).

Wir müssen zugeben, daß bei einer engeren Analyse die glykostatische Theorie des Hungers weniger befriedigend ist, als auf den ersten Blick. Diese Theorie postuliert, daß Glukose für den Stoffwechsel nur in den Grenzen des arteriovenösen Gradienten verfügbar ist. Mit anderen Worten, bei weitem der größere Anteil der Blutglukose wäre inertes Material. Diese Annahme hat etwas Unphysiologisches. Außerdem haben LAMY und Mitarbeiter ( ) bei Menschen im unmittelbar lebensbedrohenden Grad der Unterernährung (Konvaleszenten nach Konzentrationslagerhaft) die Glykämie in der Größenordnung von 40 mg% gefunden (Methode von HAGEDORN-JENSEN, die notorisch Plusfehler enthält). Der physiologisch (allerdings unter extremen Bedingungen) verfügbare Anteil der Blutglukose ist also wesentlich größer, als MAYER annimmt.

Eine Frage müßte noch gestellt werden. Wir sahen, daß die Glykämie bei unseren Versuchspersonen während der Mahlzeit

- schnell anstieg
- ein Maximum erreichte, das ungefähr gleich 254 % der Nüchternglykämie war.

Diese (relative) Spätfolge der Mahlzeit könnte man als Folge der Resorption der Glukose auffassen.
Die Glykämie steigt aber relativ schnell an. Schon 10 Minuten nach Beginn der Mahlzeit ist sie meßbar gesteigert. Dieser schnelle Anstieg stellt Probleme. Er erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem die intestinale Verdauung klassisch noch nicht begonnen hat. Wird zu diesem Zeitpunkt endogene Gluzidreserve freigesetzt?

Wir können diese Frage nicht beantworten. Theoretisch könnte sie mit Hilfe von markierten Gluziden angegangen werden. Ob das technisch möglich ist, kann ich nicht beurteilen.

Zusammenfassung

I. Es wurde versucht, bei Menschen die Variationen der Glykämie in Zusammenhang mit der Alternanz Hunger-Sättigung zu verfolgen.

II. Fünf gesunde männliche Versuchspersonen bekamen ein reichliches Frühstück, das keine Glukose enthielt. Während der Mahlzeit wurde in abgestuften Zeitintervallen die Glukose (nach HUGGETT und NIXON) im Blut der Fingerkuppe und im venösen Blut bestimmt:

a) vor der Mahlzeit
b) zehn Minuten später
c) zwanzig Minuten später (d.h. nahe am Zeitpunkt, an dem die Versuchspersonen ihr Frühstück spontan beendeten)
d) in der Folge 40 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten später.

Bei jeder Versuchsperson wurde dieser Versuch viermal wiederholt.

III. Die Ergebnisse sind übereinstimmend

a) Im Hungerzustand ist die Glykämie niedrig
b) die Glykämie ist schon zehn Minuten nach Beginn der Mahlzeit meßbar gesteigert.
c) Am Zeitpunkt der Sättigung hat die Glykämie noch nicht das Maximum erreicht. Dieses Maximum wurde erst 90 Minuten nach Beginn der Mahlzeit gefunden (d.h. fast konstant 70 Minuten nach ihrer Beendigung)
d) 120 Minuten nach Beginn der Mahlzeit ist die Glykämie wieder vermindert. Sie entspricht der Glykämie am Zeitpunkt der Sättigung (d.h. nahe an 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit).

IV. Der arteriovenöse Glykämiegradient wurde mit der Formel errechnet:

$$\frac{100 \text{ venöse Glykämie}}{\text{Fingerkuppenglykämie}} = \text{Gradient}$$

V. Die Variationen dieser Gradienten waren unregelmäßig. Sein Maximalwert wurde nicht (nahe) am Zeitpunkt der Sättigung gefunden.

VI. Unsere Versuche bestätigen den Begriff des Zusammenhanges zwischen der Glykämie einerseits und der Alternanz Hunger - Sättigung andererseits.

VII. Unsere Versuche bestätigen nicht die glykostatische Theorie des Hungers von J. MAYER.

Literatur

1) ADOLPH, F.F. Urge to eat and drink in rats. (Amer.j.physiol. 151 (1947) 110.

2) ANAND, B.K. Nervous regulation of food intake. Physiol.rev. 41 (1961) 677.

3) ANAND, B.K. Localization of a feeding center in the hypothalamus of the rat. Proc.soc.f.exper.biol.a.med. 77 (1951) 323.

4) ANAND, B.K., DUA, S. und SHOENBERG (KATE) Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. J.physiol. (London) 127 (1955) 143.

5) ANAND, B.K., DUA, S. und SINGH, B. Electrical activity of the hypothalamic feeding center under the effect of changes in blood chemistry. Electroencephalography and clin. neurophysiol. 13 (1961) 54.

6) BERNSTEIN, L.M. und GROSSMAN, M.J. An experimental text of the glucostatic theory of food intake. J.clin.invest. 35 (1956) 627.

7) BROBECK, J.R. Neural regulation of food intake. Ann.N.Y.Acad.Sci. 63 (1955) 44.

8) BROBECK, J.R., PEPPERMAN, J. und LONG, N.N. Experimental hyperphagia in rats. Yale j.biol.med. 15 (1943) 831.

9) BRÜGGER, M. Der Freßtrieb als hypothalamisches Symptom. Helvet.physiol.acta 1 (1943) 183.

10) BULATAO, E. und CARLSSON, A.J. Contribution to the physiology of the stomach. Amer.j.physiol. 69 (1924) 107.

11) CANNON, W.B. und WASHBURN, A.L. An explanation of hunger. Amer.j.physiol. 29 (1912) 441.

12) CARLSSON, A.J. The control of hunger in health and disease. Chicago univ.press 1916.

13) COMSA, J. Steigerung der Verfettungsbereitschaft der Ratte durch Zuchtwahl. D.Ges.f.Stoffw.u.Ernähr.Kongress, Homburg/Saar 1969 (in Druck).

14) COWGILL, G.R. The energy factor in relation to food intake. Amer.j.physiol. 85 (1928) 45.

15) DELGADO, J.M.R. und ANAND, B.K. Increase of food intake induced by stimulation of the lateral hypothalamus. Amer.j.physiol. 172 (1953) 162.

16) EPSTEIN, A.N. Reciprocal changes in feeding behavior produced by intrahypothalamic chemical injections. Amer.j.physiol. 199 (1960) 969.

17) FORSSBERG, A. und LARSSON, S. Hypothalamic organization of the nervous mechanism of food intake. Acta physiol.scand. 32 (1954) 115.

18) GASNIER, A. und MAYER, A. Recherches sur la régulation de la nutrition. Arch.physiol.physicochim.biol. 15 (1939) 145.

19) GROSSMAN, M.J. Integration of current views on the regulation of hunger. Ann.N.Y.Acad.Sci. 63 (1955) 46.

20) GROSSMAN, M.J. Eating and drinking elicited by direct adrenergic and cholinergic stimulation of the hypothalamus. Science (N.Y.) 132 (1960) 302.

21) GROSSMAN, M.J., CUMMINS, G.M. and IVY, A.C. Effect of insulin on food intake after vagotomy and sympathectomy. Amer.j.physiol. 149 (1947) 100.

22) GROSSMAN, M.J. und STEIN, J.F. Vagotomy and the hungerproducing action of insulin. J.appl.physiol. 1 (1948) 263.

23) HASHIM, S.A. und VAN ITALIE, T.B. Effect of intravenous amino acids on plasma MEFA. Proc.soc.f.exper.biol.a.med. 100 (1959) 576.

24) HERVEY, G.R. Effects of hypothalamic lesions in parabiotic rats. J.physiol. (London) 145 (1959) 336.

25) HETHERINGTON, A.W. and RANSON, S.W. Hypothalamic lesions and obesity in rats. Proc.soc.f.exper.biol.a.med. 4 (1939) 465.

26) HIMWICH, H.E., BOWMAN, K.M., DALY, C., FAZEKAS, J.F., WORTIS, J. und GOLDFARB, W. Cerebral blood flow and brain metabolism during insulin hypoglycaemia.

27) HUGGETT, A.S.T. und NIXON, D.A. Use of the glucose-oxidase-peroxidase-o-dianisidine system in determination of glucose in blood and urine. Lancet, 237 (1957) 368.

28) INGELFINGER, F.J. Late effects of subtotal and total gastrectomy in man. New Engl.j.med. 231 (1949) 321.

29) JANOWITZ, H.D. und GROSSMAN, M.J. Effect of parenteral administration of glucose and protein hydrolysate on food intake in the rat. Amer.j.physiol. 155 (1948) 28.

30) JANOWITZ, H.D. und GROSSMAN, M.J. Effect of intravenously administered glucose on food intake in the dog. Amer.j.physiol. 156 (1949) 87.

31) JANOWITZ, H.D. und GROSSMAN, M.J. Some factors affecting food intake of normal dogs and dogs with oesophagostomy and gastric fistula. Amer.j.physiol. 159 (1949) 145.

32) JANOWITZ, H.D. und HOLLANDER, F. Time factor in the adjustment of food intake to varied caloric requirement in the dog. Ann.N.Y.Acad.Sci. 63 (1955) 56.

33) JANOWITZ, H.D. und IVY, A.C. Role of blood sugar levels in spontaneous and insulin induced hunger. J.appl.physiol. 1 (1949) 643.

34) KENNEDY, G.C. Role of the pot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc.roy.soc. (B) 140 (1933) 578.

35) LAMY, M., LAMOTTE, J.M. und LAMOTTE-BARIMON (Simone) La dénutrition. Paris, Masson, 1948.

36) LEVINE, R., LOUBE, S.D. und WEISSBERG, H.F. Nature of action of insulin on the level of serum inorganic phosphorus. Amer. j. physiol. 159 (1949) 107.

37) MAGENDIE, E. (in Lehrbuch der Physiologie, Tübingen 1826).

38) MAYER, J. Glucostatic mechanisms of regulation of food intake. New Engl.j.med. 249 (1953) 13.

39) MAYER, J. Genetic, traumatic and environmental factors in the etiology of obesity. Physiol.rev. 33 (1953) 472.

40) MAYER, J. und BATES, M.W. Blood glucose and food intake in normal and hypophysectomized alloxan diabetic rats. Amer.j.physiol. 168 (1952) 872.

41) MAYER, J., BATES, M.W. and VAN ITALIE, T.B. Blood sugar and food intake in rats with lesions of the lateral hypothalamus. Metabolism, 1 (1951) 340.

42) MAYER, J. und SADSANEN, S. Mechanism of hypothalamic control of gastric contraction in the rat. Amer.j.physiol. 197 (1959) 274.

43) MELINIKOFF, S.M. FRANKLAND, M., BOYLE, D. und GREIPEL, J. Relations between serum amino acid level and fluctuation in appetite. J.appl.physiol. 8 (1956) 535.

44) MILLER, N.F., BAILEY, C.J. und STEVENSON, J.A.F. Decreased hunger and increased food intake resulting from hypothalamic lesions. Science (N.Y.) 112 (1950) 256.

45) MILNE-EDWARDS, E. Leçons de physiologie (1878, Paris)

46) MULINOS, N. Relation of gastric hunger contraction to blood sugar. Amer.j.physiol. 104 (1933) 371.

46a) NEWEY, H. und SMYTH, D.H. Intestinal absorption of D Glucose in: D Glucose und verwandte Verbindungen. (BARTELSHEIMER H., HEYDE, W. und THORN, W.) Stuttgart, F. Enke, 1966.

47) QUAADE, F. On the glucostatic theory of appetite regulation. Amer.j.med.sci. 243 (1962) 427.

48) QUIGLEY, J.P. und HALLARAN, W.R. Independence of spontaneous gastrointestinal motility and blood sugar level. Amer.j.physiol. 100 (1932) 102.

49) QUIGLEY, J.P., JONSON, Y. und SOLOMON, E.J. Action of insulin on motility of the gastrointestinal track. Amer.j.physiol. 90 (1929) 89.

50) SCOTT, W.W., SCOTT, C.C. und LUCKHARDT, A.B. Blood sugar level before, during and after hunger periods. Amer.j.physiol. 123 (1938) 243.

51) SHARMA, K.N., ANAND, B.K., DUA, S. und SINGH, B. Role of the stomach in regulation of activity of the hypothalamic feeding centers. Amer.j.physiol. 201 (1961) 593.

52) SHERRINGTON, C. in Textbook of physiology (SHARPEY-SHAFER) Edinburgh, Pentland 1900.

53) SMITH, P. Disabilities caused by hapophysectomy and their repair. J.amer.med.ass. 88 (1927) 158.

54) SOMOGYI, M. Effect of epinephrine on the rate of glucose assimilation. J.of biol.chem. 166 (1951) 513.

55) STROMINGER, J.L., BROBECK, J.R. und CORT, R.L. Regulation of food intake in normal rats and rats with hypothalamic hyperphagia. Yale j.biol.med. 36 (1953) 55.

56) STUNKARD, A.J., VAN ITALIE, T.B. und REISS, B.B. Mechanism of satiety. Proc.soc.f.exper.biol.a.med.89 (1955) 258.

57) SUDSAMEN, S. und MAYER, P. Relation of metabolic events to gastric contractions in the rats. Amer.j.physiol. 197 (1959) 269.

58) TEITELBAUM, P. und STELLAR, E. Recovery from the failure to eat produced by hopothalamic lesions. Science (N.Y.) 120 (1956) 894.

59) VAN ITALIE, T.B., BEAUDOIN, R. und MAYER, J. Arteriovenous glucose difference, metabolic hypoglycemia and food intake in man. J.clin.nutrit. 1 (1953) 208.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. C o m s a möchte ich meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und seinen mir stets zur Verfügung stehenden Rat aussprechen.

L e b e n s l a u f

Ich, Paul D i a c o n e s c u , bin am 23. 4. 1919 in Stefesti (Rumänien) als Sohn des Vasile Diaconescu, Oberst Dr. med. vet. (Berufsoffizier) und seiner Ehefrau, Maria Diaconescu, geb. Andreescu geboren.

Von 1927 bis 1931 habe ich die Volksschule in Bukarest besucht.

Von 1931 bis 1939 besuchte ich das Lizeum in Kissineff (Chisnau), wo ich im September 1939 das Abitur bestand.

Von 1939 bis 1943 habe ich an der Jurafakultät in Bukarest studiert, wo ich im Juli 1943 mein Staatsexamen ablegte, Jura-Licence.

Von 1943 bis 1945 war ich als Soldat an der Ostfront. Von 1961 bis 1967 habe ich in Homburg (Saar) Medizin studiert und im Juli 1967 mein Staatsexamen abgelegt.